

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



551901

(43) 国際公開日
2004 年 11 月 11 日 (11.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/096280 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 47/02, 47/04, 31/50
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006141
- (22) 国際出願日: 2004 年 4 月 28 日 (28.04.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
60/466,069 2003 年 4 月 29 日 (29.04.2003) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三浦 博志 (MIURA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒4170845 静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 - 3 2 1 Shizuoka (JP). 金箱 眞 (KANEBAKO, Makoto) [JP/JP]; 〒4110943 静岡県駿東郡長泉町下土狩 5 9 5 - 7 - 5 0 5 Shizuoka (JP). 香西 雅之 (KANISHI, Masayuki) [JP/JP]; 〒4100302 静岡県沼津市東椎路 3 6 4 Shizuoka (JP). 篠田 泰雄 (SHINODA, Yasuo) [JP/JP]; 〒4200867 静岡県静岡市馬場町 7 4 Shizuoka (JP). 稲木 敏男 (INAGI, Toshio) [JP/JP]; 〒4110038 静岡県三島市西若町 6 - 1 0 - 2 0 3 Shizuoka (JP). 竹内 洋文 (TAKEUCHI, Hirofumi) [JP/JP]; 〒5020006 岐阜県岐阜市栗野西 7 - 9 1 Gifu (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING MEDICINE EXTREMELY SLIGHTLY SOLUBLE IN WATER AND METHOD FOR PREPARATION THEREOF

(54) 発明の名称: 超難水溶性薬物含有組成物及びその製造法

(57) Abstract: A composition containing a medicine being extremely slightly soluble in water, which is prepared by providing a composition containing the medicine being extremely slightly soluble in water and a porous material (exclusive of a porous silica characterized in that it has an average pore diameter in the range of 1 to 20 nm, the pores having a pore diameter of $\pm 40\%$ of the average pore diameter occupy the 60 % or more of the total pore volume and, in the X-ray diffraction, it exhibits one or more peaks in a position of the diffraction angle (2θ) corresponding to a d value of 1 nm or more), and subjecting the composition to a treatment with a supercritical fluid or a subcritical fluid of carbon dioxide; and a method for preparing the composition. The composition containing a medicine being extremely slightly soluble in water is excellent in the elution of the medicine being extremely slightly soluble in water.

(57) 要約: 超難水溶性薬物及び多孔体 (平均細孔直径が 1 ~ 20 nm の範囲内にあり、平均細孔直径の $\pm 40\%$ の範囲内に全細孔容積の 60 % 以上が含まれ、かつ、X 線回折において、d 値が 1 nm 以上に相当する回折角 (2θ) の位置に、1 本以上のピークを有することを特徴とするシリカ多孔体を除く) を含有する組成物を、二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体を用いて処理して得られる超難水溶性薬物含有組成物及びその製造法。本発明の超難水溶性薬物含有組成物は、超難水溶性薬物の溶出性に優れる。

WO 2004/096280 A1

明 細 書

超難水溶性薬物含有組成物及びその製造法

技術分野

本発明は、溶出性に優れた超難水溶性薬物含有組成物及びその製造法に関する。

背景技術

2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンは優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防及び治療薬として有用であることが知られている（特開平12-198776号公報）。しかし、この化合物は極めて水に溶解難い薬物であり、製剤からの溶出性が悪く、改善が求められていた。

難水溶性薬物の溶出性改善法として、薬物の微細化や誘導体の作製等の技術が知られている。しかし、2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン等の超難水溶性薬物は、微細化では溶出性は改善されず、誘導体になると薬効が変化するため好ましくない。

また、溶出性の改善方法として、ニフェジピンのような生理活性物質を超臨界状態又は亜臨界状態にある二酸化炭素又は液体二酸化炭素で処理する方法（例えば、特開2002-302435号公報）等が提案されている。しかし、ニフェジピンのような難水溶性薬物の溶出性は改善されるが、2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンのような超難水溶性薬物は、このような方法によっても溶出性は改善

されない。

発明の開示

本発明の目的は、溶出性に優れた超難水溶性薬物含有組成物及びその製造法を提供することにある。

本発明者らは、以上の点を考慮して鋭意検討した結果、超難水溶性薬物と多孔体（平均細孔直径が1～20 nmの範囲内にあり、平均細孔直径の±40%の範囲内に全細孔容積の60%以上が含まれ、かつ、X線回折において、d値が1 nm以上に相当する回折角（ 2θ ）の位置に、1本以上のピークを有することを特徴とするシリカ多孔体を除く）を含有する組成物を、二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体を用いて処理すると、超難水溶性薬物の溶出性に優れた組成物が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は超難水溶性薬物及び多孔体（平均細孔直径が1～20 nmの範囲内にあり、平均細孔直径の±40%の範囲内に全細孔容積の60%以上が含まれ、かつ、X線回折において、d値が1 nm以上に相当する回折角（ 2θ ）の位置に、1本以上のピークを有することを特徴とするシリカ多孔体を除く）を含有する組成物を、二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体を用いて処理して得られる超難水溶性薬物含有組成物及びその製造法を提供するものである。

本発明により、溶出性に優れた超難水溶性薬物含有組成物及びその製造法を提供することができる。

発明を実施するための最良の形態

本発明で使用する超難水溶性薬物は、25℃の水に対して、溶解度が10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、好ましくは5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満、特に好ましくは1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の薬物である。

本発明で使用する超難水溶性薬物の種類は特に制限されない。例えば、解熱

剤、抗炎症剤、鎮痛剤、精神安定剤、鎮静剤、抗腫瘍剤、抗菌剤、抗生物質、抗高脂血症剤、鎮咳去たん剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿治療剤、抗結核剤、抗リウマチ剤、ステロイド剤、麻薬拮抗剤、ホルモン剤、脂溶性ビタミン剤、抗凝血剤、虚血性疾患治療薬、免疫疾患治療薬、アルツハイマー病治療薬、骨粗鬆症治療薬、血管新生治療薬、網膜症治療薬、網膜静脈閉塞症治療薬、老人性円板状黄斑変性症、脳血管攣縮治療薬、脳血栓治療薬、脳梗塞治療薬、脳閉塞症治療薬、脳内出血治療薬、クモ膜下出血治療薬、高血圧性脳症治療薬、一過性脳虚血発作治療薬、多発性梗塞性痴呆治療薬、動脈硬化症治療薬、ハンチントン病治療薬、脳組織障害治療薬、視神経症治療薬、緑内障治療薬、高眼圧症治療薬、網膜剥離治療薬、関節炎治療薬、抗セプシス薬、抗セプティックショック薬、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、化粧品組成物、農薬組成物、殺虫剤、殺菌剤、除草剤、飲食用組成物、動物薬組成物等が挙げられる。超難水溶性薬物の好ましい具体例としては、2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン（以下、化合物Aということがある。25℃の水に対する溶解度: $0.01 \mu\text{g/mL}$ ）等の抗リウマチ剤、吉草酸酢酸プレドニゾロン（25℃の水に対する溶解度: $4.0 \mu\text{g/mL}$ ）、コレステロール（25℃の水に対する溶解度: $0.1 \mu\text{g/mL}$ ）、エストラジオール（25℃の水に対する溶解度: $3.6 \mu\text{g/mL}$ ）及びプロゲステロン（25℃の水に対する溶解度: $8.8 \mu\text{g/mL}$ ）等のステロイド剤、プランルカスト（25℃の水に対する溶解度: $0.9 \mu\text{g/mL}$ ）等の抗喘息薬、プランルカスト（25℃の水に対する溶解度: $0.9 \mu\text{g/mL}$ ）等のアレルギー性鼻炎治療薬等が挙げられ、特に化合物A、吉草酸酢酸プレドニゾロンが好ましい。

本発明で使用する多孔体（平均細孔直径が1～20 nmの範囲内にあり、平均細孔直径の±40%の範囲内に全細孔容積の60%以上が含まれ、かつ、X線

回折において、 d 値が 1 nm 以上に相当する回折角 (2θ) の位置に、1 本以上のピークを有することを特徴とするシリカ多孔体を除く) [以下、単に本多孔体と記載することがある] は、炭素多孔体、アルミニウム多孔体、ケイ素多孔体等が挙げられる。

炭素多孔体としては、例えば、粉末活性炭、粒状活性炭、分子篩炭、ビーズ状活性炭、繊維状活性炭、高表面積活性炭、成形活性炭、ハニカム活性炭等が挙げられる。

アルミニウム多孔体としては、例えば、アルミナ、酸化アルミニウム、活性アルミナ、ペーライトゲル、ゼオライト等が挙げられる。

ケイ素多孔体としては、例えば、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、二酸化ケイ素、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、軽質無水ケイ酸含有ヒドロキシプロピルセルロース、ケイソウ土、合成ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシプロピルスターチ・結晶セルロース、合成ケイ酸マグネシウムナトリウム、コロイド性含水ケイ酸アルミニウム、ゼオライト等のシリカ多孔体が挙げられる。これらのケイ素多孔体には、平均細孔直径が 1 ~ 20 nm の範囲内にあり、平均細孔直径の $\pm 40\%$ の範囲内に全細孔容積の 60% 以上が含まれ、かつ、X線回折において、 d 値が 1 nm 以上に相当する回折角 (2θ) の位置に、1 本以上のピークを有することを特徴とするシリカ多孔体 (以下、単にシリカ多孔体 A と記載することがある) は含まない。

ここで、シリカ多孔体 A の平均細孔直径は、ガス吸着法により求めることができ、その測定は、例えば、自動比表面積・細孔分布測定装置 TriStar 3000 (マイクロメリティックス社製) 等により行うことができる。

また、シリカ多孔体 A の X線回折において、 d 値が 1 nm 以上に相当する回折角 (2θ) の位置に、1 本以上のピークを有するとは、そのピーク角度に相当する d 値の周期構造がシリカ多孔体 A 中にあることを意味する。このことは、細孔

が1 nm以上の間隔で、規則的に配列した構造を反映したものである。従って、シリカ多孔体Aとは、細孔直径が十分均一なシリカ多孔体を意味する。

なお、X線回折測定は、例えば、自動X線回折計システムMXP 3（株式会社マック・サイエンス製）等により行うことができる。

本発明で使用する本多孔体としては、ケイ素多孔体が好ましい。更にケイ素多孔体としては軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム等が挙げられる。具体的には、市販のサイリシア250、サイリシア320、サイリシア350、サイリシア740（富士シリシア化学株式会社製）、アドソリダー101、アドソリダー102（フロイント産業株式会社製）、カープレックス#67（塩野義製薬株式会社製）、アエロジル200、アエロジル300（日本アエロジル株式会社製）サンスフェアH-51（旭硝子株式会社製）、フローライトRE（エーザイ株式会社製）等が挙げられる。

本発明で使用する本多孔体は、平均細孔直径が1～1000 nmであるのが好ましく、2～500 nmが更に好ましく、2～200 nmが特に好ましい。なお、平均細孔直径は、例えばガス吸着法により測定することができる。

本発明で使用する本多孔体は、比表面積が1～2000 m²/gであるのが好ましく、100～1800 m²/gが更に好ましく、200～1500 m²/gが特に好ましい。なお、比表面積は、例えばガス吸着法により測定することができる。

本発明で使用する超難水溶性薬物と本多孔体の配合重量比は、1：0.1～1000が好ましく、1：0.5～100が更に好ましく、1：1～50が特に好ましい。

本発明で使用する二酸化炭素としては、液体二酸化炭素、気体の二酸化炭素、ドライアイスが挙げられる。

超臨界状態とは、圧力、温度ともに臨界点（二酸化炭素の場合、圧力：約7.38 MPa、温度：約31.0℃）を超えた状態をいい、亜臨界状態とは、圧

力、温度のいずれか一方のみが臨界点を越えた状態をいう。臨界点とは、例えば、J. W. Tom及びP. G. Debenedettiによる“Particle Formation with Supercritical Fluids - A Review”，ジャーナル オブ エアロゾール サイエンス (J. Aerosol Sci.)，22 (5)，555-584頁、1991年のFig. 1に詳細に記載されたものをいう。

本発明で使用する超難水溶性薬物と二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体との重量比は1：1～1000000が好ましく、1：10～100000が更に好ましく、1：50～50000が特に好ましい。

本発明で使用する二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体による処理時間は1分～24時間が好ましく、0.5～12時間が更に好ましく、1～8時間が特に好ましい。

本発明で使用する二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体の処理容器は耐圧性の容器、超臨界抽出システム、超臨界微粉化システム、その他の超臨界流体又は亜臨界流体試験用装置等で行うことができ、例えば、ポータブルリアクター（耐圧硝子工業株式会社製）、超臨界抽出システムSCF-get（日本分光株式会社製）、超臨界微粉化システムSCスプレーヤー（日機装株式会社製）等が挙げられる。それらの処理容器の構造は、二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体を攪拌するために、攪拌機構を有する構造が好ましい。

本発明で使用する二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体による処理温度は超難水溶性薬物の種類によって異なるが、-40～100℃が好ましく、0～80℃が更に好ましく、10～60℃が特に好ましい。

本発明で使用する二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体の処理圧力は超難水溶性薬物の種類によって異なるが、1～50MPaが好ましく、1～40MPaが更に好ましく、6～30MPaが特に好ましい。

本発明における二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体を用いて処理する製造

工程は特に限定されないが、例えば、（１）耐圧性の容器に超難水溶性薬物及び本多孔体を入れ、二酸化炭素を充填し、該容器中の温度、圧力を二酸化炭素の超臨界状態又は亜臨界状態の温度、圧力に保持して処理した後、二酸化炭素を排出し組成物を回収する製造法、（２）耐圧性の容器に超難水溶性薬物及び本多孔体を入れ、該容器中の温度を二酸化炭素の超臨界状態又は亜臨界状態の温度に保持し、該容器に超臨界状態又は亜臨界状態の圧力となるように二酸化炭素を充填して、超臨界状態又は亜臨界状態を保持して処理した後、二酸化炭素を排出し組成物を回収する製造法等が挙げられる。

このようにして得られる本発明の超難水溶性薬物含有組成物は、通常、重量平均粒子径が $1\text{ }\mu\text{m}$ 以上、好ましくは $1\sim 2000\text{ }\mu\text{m}$ 、特に好ましくは $3\sim 500\text{ }\mu\text{m}$ である。なお、重量平均粒子径はレーザー回折法等で測定することができる。

本発明の超難水溶性薬物と本多孔体を二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体を用いて処理する際に、本発明の効果を妨げない限り、医薬品の添加物として許容される各種成分を所望に応じて添加することが可能であり、例えば、溶剤、高分子化合物、界面活性剤等が挙げられる。

溶剤としては、水；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジエトキシエタン、テトラヒドロフラン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン等の有機塩素系有機溶剤；アセトニトリル、プロピオニトリル等のアルキルニトリル類；ニトロメタン、ニトロエタン等のニトロアルカン類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトン等のケトン類；酢酸、オレイン酸等の脂肪酸；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

高分子化合物としては、プルラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、

アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カラギーナン、寒天、ゼラチン等が挙げられる。

界面活性剤としては、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ポリソルベート）、モノステアリン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の陽イオン性界面活性剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤等が挙げられる。また、アンモニウムカルボキシレートパーフルオロエーテル等のフッ素基を有する界面活性剤等が挙げられる。

本発明の超難水溶性薬物含有組成物は、そのまま医薬用製剤として使用できるが、通常医薬用製剤に使用される添加剤を加えて経口用製剤及び非経口用製剤にすることもできる。

経口用製剤の添加剤としては、乳糖、結晶セルロース、白糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、リン酸水素カルシウム等の賦形剤；メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、プルラン等の結合剤；クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；タール色素、三酸化鉄等の着色剤；ステビア、アスパルテーム、香料等の矯味剤等が挙げられる。

非経口用製剤の添加剤としては、ベンジルアルコール等の一価アルコール、濃グリセリン、1, 3-ブチレングリコール等の多価アルコール、アジピン酸ジイソプロピル、トリアセチン等のエステル類、クロタミトン等のケトン類、オレイ

ン酸、ヒマシ油等の油脂類等の溶媒；ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類、白糖、 β -シクロデキストリン等の多糖類、ソルビトール、マンニトール等の糖アルコール類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸等の合成高分子等の水溶性高分子；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の陽イオン性界面活性剤、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤等の界面活性剤；ミリスチン酸イソプロピル等のエステル類、L-メントール、dL-カンフル等のテルペン類、オレイン酸等の高級脂肪酸等の吸収促進剤；パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等のフェノール性物質、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール等の中性物質、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の逆性石けん、ビタミンE、ブチルヒドロキシアニソール等の抗酸化剤、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム等の還元剤、クエン酸又は酒石酸及びその塩、レシチン、エチレンジアミン四酢酸（エデト酸）等のキレート剤等の安定化剤；リン酸、酢酸、ホウ酸、コハク酸、フタル酸及びその塩、グリシン、水酸化ナトリウム等のpH調整剤；ポリアクリル酸（ナトリウム）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、デンプン等の基剤等が挙げられる。

本発明の製剤の形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤等の経口用製剤や注射剤、坐剤、膣剤、舌下剤、インプラント剤、点眼剤、スプレー剤等の非経口用製剤が挙げられる。

実施例

本発明を、実施例及び比較例により更に具体的に説明するが、本発明はこれら

の実施例に限定されるものではない。

実施例 1

化合物A 30mg、含水二酸化ケイ素（サイリシア740、富士シリシア化学株式会社製）300mg及びドライアイス120gを、ポータブルリアクター（耐圧硝子工業株式会社製）に入れ、50℃に加温することにより18MPaに昇圧し、攪拌下、5時間保持した。その後、加温を停止して室温になるまで静置し、二酸化炭素を排出した後、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

実施例 2

化合物A 30mg、軽質無水ケイ酸（サイリシア350、富士シリシア化学株式会社製）300mg及びドライアイス120gを、ポータブルリアクターに入れ、50℃に加温することにより18MPaに昇圧し、攪拌下、5時間保持した。その後、加温を停止して室温になるまで静置し、二酸化炭素を排出した後、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

実施例 3

化合物A 30mg、二酸化ケイ素（サイリシア250、富士シリシア化学株式会社製）300mg及びドライアイス120gを、ポータブルリアクターに入れ、50℃に加温することにより18MPaに昇圧し、攪拌下、5時間保持した。その後、加温を停止して室温になるまで静置し、二酸化炭素を排出した後、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

実施例 4

化合物A 30mg、二酸化ケイ素（サンスフェアH-51、旭硝子株式会社製）300mg及びドライアイス120gを、ポータブルリアクターに入れ、50℃に加温することにより18MPaに昇圧し、攪拌下、5時間保持した。その後、加温を停止して室温になるまで静置し、二酸化炭素を排出した後、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

実施例 5

化合物A 30mg、ケイ酸カルシウム（フローライトRE、エーザイ株式会社製）300mg及びドライアイス120gを、ポータブルリアクターに入れ、50℃に加温することにより18MPaに昇圧し、攪拌下、5時間保持した。その後、加温を停止して室温になるまで静置し、二酸化炭素を排出した後、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

実施例6

化合物A 30mg、軽質無水ケイ酸（アエロジル300、日本アエロジル株式会社製）300mg及びドライアイス120gを、ポータブルリアクターに入れ、50℃に加温することにより18MPaに昇圧し、攪拌下、5時間保持した。その後、加温を停止して室温になるまで静置し、二酸化炭素を排出した後、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

実施例7

化合物A 800mg、軽質無水ケイ酸（サイリシア350、富士シリシア化学株式会社製）4000mgをSCスプレーヤー（日機装株式会社製）の容器に入れ、さらに60℃に加温した状態で18MPaまで昇圧するよう、液化二酸化炭素460gをポンプで送液した。その後、攪拌下、5時間保持した。その後、加温を停止して、二酸化炭素を排出した後、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

実施例8

吉草酸酢酸プレドニゾロン30mg、軽質無水ケイ酸（サイリシア350、富士シリシア化学株式会社製）300mg及びドライアイス120gを、ポータブルリアクターに入れ、50℃に加温することにより18MPaに昇圧し、攪拌下、5時間保持した。その後、加温を停止して室温になるまで静置し、二酸化炭素を排出した後、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

比較例1

化合物A 30mg、含水二酸化ケイ素（サイリシア740、富士シリシア化学株式会社製）300mgを乳鉢で混合し、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

比較例 2

化合物A 30mg及びドライアイス120gを、ポータブルリアクターに入れ、50℃に加温することにより18MPaに昇圧し、攪拌下、5時間保持した。その後、加温を停止して室温になるまで静置し、二酸化炭素を排出した後、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

比較例 3

吉草酸酢酸プレドニゾロン30mg、軽質無水ケイ酸（サイリシア350、富士シリシア化学株式会社製）300mgを乳鉢で混合し、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

比較例 4

吉草酸酢酸プレドニゾロン30mg及びドライアイス120gを、ポータブルリアクターに入れ、50℃に加温することにより18MPaに昇圧し、攪拌下、5時間保持した。その後、加温を停止して室温になるまで静置し、二酸化炭素を排出した後、超難水溶性薬物含有組成物を得た。

<溶出性試験>

実施例1～7、比較例1～2で得られた超難水溶性薬物含有組成物について、溶出性試験を行なった。溶出性試験は、日局一般試験法、溶出試験法第2法（パドル法）に従って行なった。超難水溶性薬物含有組成物（化合物A 5mg含有）について、試験液（0.3%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液）900mLに投入し、温度 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、パドル回転数50r/minの条件で溶出性試験をした。

5、30、60、120分後の試験液に溶出した化合物Aを、逆相系カラム（Inertsil ODS-2、ジーエルサイエンス社製）を用いた液体クロマトグラフにより定量し、溶出率（%）を算出した。

また、実施例8、比較例3～4で得られた超難水溶性薬物含有組成物についても、試験液として水を用いて、前記と同様に溶出性試験を行なった。

その結果を表1に示す。

表 1

		実施例						比較例					
		1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4
化合物A (mg)		30	30	30	30	30	30	800	—	30	30	—	—
吉草酸酢酸プレドニゾン (mg)		—	—	—	—	—	—	—	30	—	—	30	30
含水二酸化ケイ素サイリシア740 (mg)		300	—	—	—	—	—	—	—	300	—	—	—
軽質無水ケイ酸サイリシア350 (mg)		—	300	—	—	—	—	4000	300	—	—	300	—
二酸化ケイ素サイリシア250 (mg)		—	—	300	—	—	—	—	—	—	—	—	—
二酸化ケイ素サンスフェアH-51 (mg)		—	—	—	300	—	—	—	—	—	—	—	—
ケイ酸カルシウムフローライトRE (mg)		—	—	—	—	300	—	—	—	—	—	—	—
軽質無水ケイ酸アエロジル300 (mg)		—	—	—	—	—	300	—	—	—	—	—	—
ドライアイス (g)		120	120	120	120	120	120	—	120	—	120	—	120
液化二酸化炭素 (g)		—	—	—	—	—	—	460	—	—	—	—	—
平均細孔直径 (nm)		2.5	21	24	5	150	—	21	21	2.5	—	21	—
溶出率 (%)	攪拌時間(分) 5	15.5	85.6	91.6	36.2	55.8	87.4	90.6	57.1	3.1	0.0	12.0	0.4
	30	42.6	96.7	96.7	77.6	61.4	92.3	97.0	83.7	5.3	1.7	37.4	0.8
	60	48.9	96.8	96.9	82.4	64.7	93.6	97.0	88.0	7.5	1.1	46.0	1.3
	120	57.4	97.6	98.6	80.5	63.1	91.9	96.6	89.2	11.8	2.2	53.8	3.0

化合物Aと含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムである本多孔体を配合し、超臨界二酸化炭素で処理した本発明の超難水溶性薬物含有組成物(実施例1～7)は、何れも化合物Aの溶出性が劇的に向上した。一方、化合物Aと含水二酸化ケイ素とを単に物理的に混合した超難水溶性薬物含有組成物(比較例1)や含水二酸化ケイ素を含有しないで超臨界二酸化炭素で処理を行った超難水溶性薬物含有組成物(比較例2)中の化合物Aは、ほとんど溶出しなかった。

吉草酸酢酸プレドニゾンと軽質無水ケイ酸である本多孔体を配合し、超臨界二酸化炭素で処理した本発明の超難水溶性薬物含有組成物(実施例8)は、吉草酸酢酸プレドニゾンの溶出性が劇的に向上した。一方、吉草酸酢酸プレドニゾンと軽質無水ケイ酸とを単に物理的に混合した超難水溶性薬物含有組成物(比較

例3) や軽質無水ケイ酸を含有しないで超臨界二酸化炭素で処理を行った超難水溶性薬物含有組成物(比較例4)中の吉草酸酢酸プレドニゾロンの溶出性は、満足のいくものではなかった。

製造例1

実施例1の超難水溶性薬物含有組成物150gを1mmφ口径のスクリーンを取り付けたニュースピードミル(ND-02、岡田精工株式会社製)で整粒した。整粒した超難水

溶性薬物含有組成物110g、乳糖(100メッシュ乳糖、DMV社製)42g、結晶セルロース(アピセルPH-102、旭化成株式会社製)100g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC(LH-11)、信越化学工業株式会社製)45gをV型混合機にて10分混合した後、この混合物にステアリン酸マグネシウム3gを加えてV型混合機にて5分混合した。これを打錠機(AP-38、畑鐵工所製)にて打錠し、1錠300mg(化合物A 10mgを含む)の錠剤を製造した。

請求の範囲

1. 超難水溶性薬物及び多孔体（平均細孔直径が1～20 nmの範囲内にあり、平均細孔直径の±40%の範囲内に全細孔容積の60%以上が含まれ、かつ、X線回折において、d値が1 nm以上に相当する回折角（ 2θ ）の位置に、1本以上のピークを有することを特徴とするシリカ多孔体を除く）を含有する組成物を、二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体を用いて処理して得られる超難水溶性薬物含有組成物。
2. 多孔体が炭素多孔体、アルミニウム多孔体又はケイ素多孔体である請求項1記載の超難水溶性薬物含有組成物。
3. 多孔体がケイ素多孔体である請求項1記載の超難水溶性薬物含有組成物。
4. ケイ素多孔体が、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、二酸化ケイ素又はケイ酸カルシウムである請求項3記載の超難水溶性薬物含有組成物。
5. 多孔体の平均細孔直径が1～1000 nmである請求項1～4のいずれか1項記載の超難水溶性薬物含有組成物。
6. 多孔体の平均細孔直径が2～500 nmである請求項1～4のいずれか1項記載の超難水溶性薬物含有組成物。
7. 多孔体の平均細孔直径が2～200 nmである請求項1～4のいずれか1項記載の超難水溶性薬物含有組成物。
8. 多孔体の比表面積が1～2000 m^2/g である請求項1～7のいずれか1項記載の超難水溶性薬物含有組成物。
9. 多孔体の比表面積が100～1800 m^2/g である請求項1～7のいずれか1項記載の超難水溶性薬物含有組成物。
10. 多孔体の比表面積が200～1500 m^2/g である請求項1～7のいずれか1項記載の超難水溶性薬物含有組成物。
11. 超難水溶性薬物と多孔体の配合重量比が1：0.1～1000である請

求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項記載の超難水溶性薬物含有組成物。

12. 超難水溶性薬物が 2-ベンジル-5-(4-クロロフェニル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン又は吉草酸酢酸プレドニゾロンである請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項記載の超難水溶性薬物含有組成物。

13. 請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項記載の超難水溶性薬物含有組成物を含有する医薬用製剤。

14. 耐圧性の容器に、超難水溶性薬物及び多孔体（平均細孔直径が 1 ～ 20 nm の範囲内にあり、平均細孔直径の ± 40 % の範囲内に全細孔容積の 60 % 以上が含まれ、かつ、X 線回折において、d 値が 1 nm 以上に相当する回折角（ 2θ ）の位置に、1 本以上のピークを有することを特徴とするシリカ多孔体を除く）を入れ、二酸化炭素を充填し、該容器中の温度、圧力を二酸化炭素の超臨界状態又は亜臨界状態の温度、圧力に保持して処理した後、二酸化炭素を排出し組成物を回収することを特徴とする請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項記載の超難水溶性薬物含有組成物の製造法。

15. 超難水溶性薬物と二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体との重量比が 1 : 1 ～ 1000000 である請求項 14 記載の超難水溶性薬物含有組成物の製造法。

16. 超臨界流体又は亜臨界流体による処理温度が -40 ～ 100℃ である請求項 14 又は 15 記載の超難水溶性薬物含有組成物の製造法。

17. 超臨界流体又は亜臨界流体による処理圧力が 1 ～ 50 MPa である請求項 14 ～ 16 のいずれか 1 項記載の超難水溶性薬物含有組成物の製造法。

18. 超臨界流体又は亜臨界流体による処理時間が 1 分～24 時間である請求項 14 ～ 17 のいずれか 1 項記載の超難水溶性薬物含有組成物の製造法。

19. 耐圧性の容器に、超難水溶性薬物及び多孔体（平均細孔直径が 1 ～ 20 nm の範囲内にあり、平均細孔直径の ± 40 % の範囲内に全細孔容積の 60 %

以上が含まれ、かつ、X線回折において、 d 値が 1 nm 以上に相当する回折角 (2θ) の位置に、1 本以上のピークを有することを特徴とするシリカ多孔体を除く) を入れ、該容器中の温度を二酸化炭素の超臨界状態又は亜臨界状態の温度に保持し、該容器に超臨界状態又は亜臨界状態の圧力となるように二酸化炭素を充填して、超臨界状態又は亜臨界状態を保持して処理した後、二酸化炭素を排出し組成物を回収することを特徴とする請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項記載の超難水溶性薬物含有組成物の製造法。

20. 超難水溶性薬物と二酸化炭素の超臨界流体又は亜臨界流体との重量比が 1 : 1 ～ 1000000 である請求項 19 記載の超難水溶性薬物含有組成物の製造法。

21. 超臨界流体又は亜臨界流体による処理温度が $-40 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である請求項 19 又は 20 記載の超難水溶性薬物含有組成物の製造法。

22. 超臨界流体又は亜臨界流体による処理圧力が 1 ～ 50 MPa である請求項 19 ～ 21 のいずれか 1 項記載の超難水溶性薬物含有組成物の製造法。

23. 超臨界流体又は亜臨界流体による処理時間が 1 分 ～ 24 時間である請求項 19 ～ 22 のいずれか 1 項記載の超難水溶性薬物含有組成物の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/02, 47/04, 31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/02, 47/04, 31/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	David D. Hile et al., Active growth delivery from poly(D,L-lactide-co-glycolide) foams prepared in supercritical CO ₂ , Journal of Controlled Release, 2000, Vol.66, pages 177 to 185	1-23
Y	Petra Sencar-Bozic et al., Improvement of nifedipine dissolution characteristics using supercritical CO ₂ , International Journal of Pharmaceutics, 1997, Vol.148, pages 123 to 130	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 July, 2004 (23.07.04)

Date of mailing of the international search report
10 August, 2004 (10.08.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006141

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-345940 A (Zaidan Hojin Kagawa Sangyo Shien Zaidan), 03 December, 2002 (03.12.02), Particularly, Claims; examples; page 5, right column, line 29 to page 6, left column, line 12 (Family: none)	1-23
Y	JP 61-227520 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd., Watanabe Kogyo Kabushiki Kaisha), 09 October, 1986 (09.10.86), Particularly, Claims; page 1, right column, line 11 to page 2, upper left column, line 6; page 2, upper right column, line 15 to lower left column, line 1 (Family: none)	1-23
Y	JP 6-040714 A (Shionogi & Co., Ltd.), 15 February, 1994 (15.02.94), Particularly, Claims; page 4, right column, lines 37 to 43 (Family: none)	1-23
Y	JP 2000-198776 A (Kowa Co., Ltd.), 18 July, 2000 (18.07.00), Particularly, Claims; examples & WO 99/025697 A1 & JP 11-152274 A & EP 1043317 A1 & US 6348468 B1 & US 2002/0123496 A1	9
A	WO 02/051381 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 04 July, 2002 (04.07.02), & JP 2002-302435 A & EP 1354581 A & CA 2433169 A	1-23
A	WO 02/20624 A1 (FERRO CORP.), 14 March, 2002 (14.03.02), & AU 8524201 A	1-23
A	WO 2002/060411 A1 (Board of Regents, the University of Texas System), 08 August, 2002 (08.08.02), & JP 2004-517699 A & EP 1357900 A2 & US 2003/041602 A1 & US 2004/022861 A1 & CA 2436418 A1	1-23

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/02, 47/04, 31/50

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K47/02, 47/04, 31/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	David D. Hile et al., Active growth delivery from poly(D,L-lactide-co-glycolide) foams prepared in supercritical CO ₂ , Journal of Controlled Release, 2000, Vol.66, p.177-185	1-23
Y	Petra Sencar-Bozic et al., Improvement of nifedipine dissolution characteristics using supercritical CO ₂ , International Journal of Pharmaceutics, 1997, Vol.148, p.123-130	1-23
Y	JP 2002-345940 A (財団法人かがわ産業支援財	1-23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23.07.2004

国際調査報告の発送日

10.8.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ

4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する・ 請求の範囲の番号
	団) , 2002. 12. 03, 特に、特許請求の範囲、実施例及び第5頁右欄第29行~第6頁左欄第12行 (ファミリーなし)	
Y	JP 61-227520 A (第一製薬株式会社, 渡辺薬品工業株式会社) , 1986. 10. 09, 特に、特許請求の範囲、第1頁右欄第11行~第2頁左上欄第6行、右上欄第15行~左下欄第1行 (ファミリーなし)	1-23
Y	JP 6-040714 A (塩野義製薬株式会社) , 1994. 02. 15, 特に、特許請求の範囲及び第4頁右欄第37~43行 (ファミリーなし)	1-23
Y	JP 2000-198776 A (興和株式会社) , 2000. 07. 18, 特に、特許請求の範囲及び実施例 & WO 99/025697 A1 & JP 11-152274 A & EP 1043317 A1 & US 6348468 B1 & US 2002/0123496 A1	9
A	WO 02/051381 A1 (武田薬品工業株式会社) , 2002. 07. 04, & JP 2002-302435 A & EP 1354581 A & CA 2433169 A	1-23
A	WO 02/20624 A1 (FERRO CORPORATION) , 2002. 03. 14 & AU 8524201 A	1-23
A	WO 2002/060411 A1 (ボード オブ リージェンツ ユニバーシティ オブ テキサス システム) , 2002. 08. 08 & JP 2004-517699 A & EP 1357900 A2 & US 2003/041602 A1 & US 2004/022861 A1 & CA 2436418 A1	1-23